

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-532063

(P2014-532063A)

(43) 公表日 平成26年12月4日 (2014. 12. 4)

| | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 239/94 (2006. 01) | C O 7 D 239/94 C S P | 4 C O 6 3 |
| A 6 1 P 43/00 (2006. 01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 P 35/00 (2006. 01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 K 31/517 (2006. 01) | A 6 1 K 31/517 | |
| C O 7 D 405/12 (2006. 01) | C O 7 D 405/12 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) | | |

(21) 出願番号 特願2014-534918 (P2014-534918)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月12日 (2012. 10. 12)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月9日 (2014. 5. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2012/001371
 (87) 国際公開番号 W02013/053206
 (87) 国際公開日 平成25年4月18日 (2013. 4. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/627, 359
 (32) 優先日 平成23年10月12日 (2011. 10. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514088035
 テリジェン リミテッド
 TELIGENE LTD
 中華人民共和国 ジェンズー 21512
 3, スーチョウ, スーチョウ インダ
 ストリアル パーク, D33, セカン
 ド フロア, エー1 ノース ビルディ
 ング, シンハウ ストリート, 218
 218 Xinghu St., A1
 North Building, Sec
 ond Floor, D33, Suz
 hou Industrial Park
 , Suzhou, Jiangsu 2
 15123

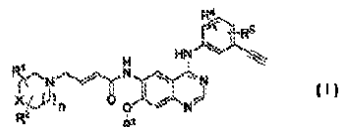
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としてのキナゾリン誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、新規のキナゾリン、これらの誘導体、その薬学的に許容される塩、溶媒和物および水和物に関する。本発明の化合物および組成物は、プロテインキナーゼ阻害活性を有し、プロテインキナーゼに媒介される疾患および状態の治療のために有用であると期待される。

【選択図】 なし

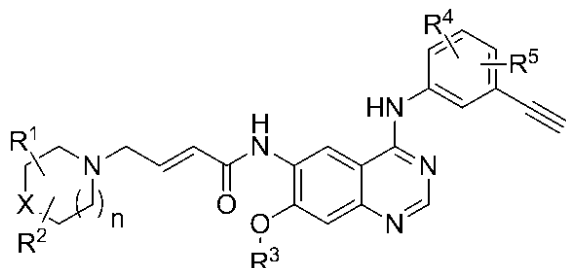


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物：

【化 1】



10

I

式中、

R^1 および R^2 は、水素、 C_1 - C_3 アルキルおよびFから独立して選択され；

R^3 は、以下から選択され；

1つまたは複数のハロゲンまたは C_1 - C_3 アルコキシ基によって任意に置換された C_1 - C_6 直鎖または分枝アルキル；

20

テトラヒドロフラン-3-イル；

-(CH_2) $_m$ -モルホリンおよび-(CH_2) $_m$ -ピペラジン-N(C_1 - C_3 アルキル)；

m は、2または3であり；

n は、0、1、2または3であり；

Xは、以下から選択され；

n が0および3を含めた0から3の整数である炭素；および

n が1および2を含めた1から2の整数であるOまたはN- R^6 ；

R^4 および R^5 は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、FおよびClから独立して選択され；

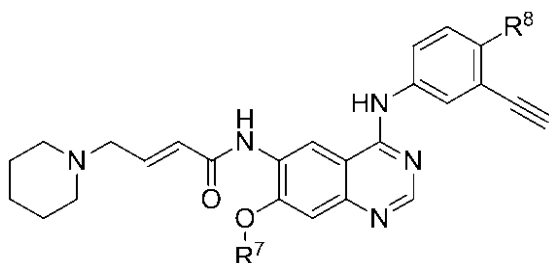
R^6 は、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシルまたは C_1 - C_3 アルコキシ基によって任意に置換された C_1 - C_3 アルキルである。

30

【請求項 2】

式IIに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物：

【化 2】



40

II

式中、

R^7 は、1つまたは複数のハロゲンまたは C_1 - C_3 アルコキシ基によって任意に置換された C_1 - C_3 直鎖または分枝アルキル、およびテトラヒドロフラン-3-イルから選択され；並びに

R^8 は、HまたはFである。

【請求項 3】

以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物：

50

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(7-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(4-((3-エチニル-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;
 (E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-d₃-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;および
 (E)-N-(7-d₅-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド。

【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

医薬としての使用のための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

過剰増殖障害の治療または予防のための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または請求項4に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 7】

キナーゼシグナル伝達を制御するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

HERキナーゼに媒介される障害を治療または予防するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

新形成を治療するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

新形成を治療するための1つまたは複数の抗癌剤と組み合わせた、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔関連参照〕

本発明は、2011年10月12日に出願の米国仮特許出願第61/627,359号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に援用される。

【技術分野】

【0002】

本発明は、キナーゼ阻害剤、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグおよび代謝産物、それらの製造方法、並びにキナーゼが媒介する癌などの疾患および状態を治療するためのこのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼは酵素の大きなファミリーであり、標的タンパク質基質のリン酸化

10

20

30

40

50

を触媒する。リン酸化は、通常、ATPからタンパク質基質へのリン酸基の移動反応である。タンパク質基質に対するリン酸基の結合の共通の位置は、たとえば、チロシン、セリンまたはスレオニン残基を含む。たとえば、タンパク質チロシンキナーゼ（PTKs）は酵素であり、細胞のタンパク質における特異的チロシン残基のリン酸化を触媒する。プロテインキナーゼファミリーにおけるキナーゼの例は、Abl1（v-abl Abelsonネズミ白血病ウイルスの癌遺伝子相同体1）、Akt、Alk、Bcr-Abl1、Blk、Brk、Btk、c-Kit、c-Met、c-Src、c-Fms、CDK1-10、b-Raf、c-Raf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Flt-1、Fps、Frk、Jak、KDR、MEK、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、Ros、Tie、Tie2およびZap70を含むが、これらに限定されない。多数の細胞のプロセスにおいてこれらの活性があるため、プロテインキナーゼは、重要な治療上の標的として浮上してきた。

10

【0004】

上皮成長因子（EGF）は、癌において、癌細胞増殖を刺激し、アポトーシスを遮断し、浸潤および転移を活性化し、かつ脈管形成を刺激し得る、広く分布された成長因子である（Citri, et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 7:505, 2006; Hynes, et al., Nat. Rev. Cancer 5:341, 2005）。EGF受容体（EGFRまたはErbB）は、4つの関連した受容体のファミリーに属する膜貫通チロシンキナーゼ受容体である。ヒト上皮癌の大多数が成長因子およびこのファミリーの受容体の機能活性化によって特徴付けられ（Ciardiello, et al., New Eng. J. Med. 358: 1160, 2008）、その結果EGFおよびEGFRは、癌療法のための当然の標的である。ヒト表皮成長因子受容体（HER）チロシンキナーゼファミリーは、4つの構造的に関連した細胞受容体：表皮成長因子受容体（EGFR；HER1）、HER2（ErbB2）、HER3（ErbB3）およびHER4からなる。

20

【0005】

キナゾリンは、癌、脈管形成障害および炎症性障害の治療に対し有用なキナーゼ阻害剤の公知の種類である。この目的で、タンパク質キナーゼ阻害剤として作用する小分子を同定するための試みがなされてきた。たとえば、キナゾリン誘導体（PCT WO 00177104；US20050250761；WO2004069791）は、HERキナーゼ阻害剤として記述された。EGFR阻害剤エルロチニブおよびゲフィチニブ、並びに二重のEGFR/HER2阻害剤ラパチニブは、複数の固形腫瘍癌に対して有効であるFDA認可の癌薬剤である。しかし、これらの有効性はまた、治療の後に頻繁に出現する薬物耐性によって制限される。

30

【0006】

したがって、有効性が改善された、または薬物耐性を克服した、HERキナーゼ活性などのプロテインキナーゼを阻害することができる化合物が、高度に望まれる。

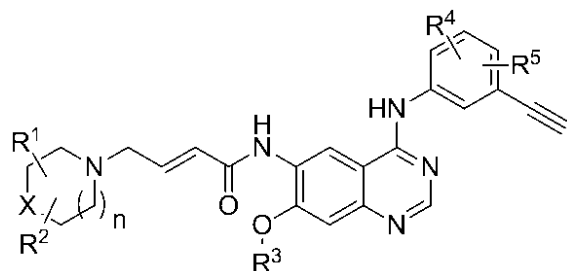
【発明の概要】

【0007】

本発明は、式Iの化合物：

【0008】

【化1】



40

I

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物を提供し、式中、

R¹およびR²は、水素、C₁-C₃アルキルおよびFから独立して選択され；

50

R³は、以下から選択され；

1つまたは複数のハロゲンまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₆直鎖または分枝アルキル；

テトラヒドロフラン-3-イル；

-(CH₂)_m-モルホリンおよび-(CH₂)_m-ピペラジン-N(C₁-C₃アルキル)；

mは、2または3であり；

nは、0、1、2または3であり；

Xは、以下から選択され；

nが0および3を含めた0から3の整数である炭素；および

nが1および2を含めた1から2の整数であるOまたはN-R⁶；

10

R⁴およびR⁵は、水素、C₁-C₃アルキル、FおよびClから独立して選択され；

R⁶は、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシルまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₃アルキルである。

【0009】

本発明は、上述した式Iの化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0010】

本発明は、上述した式Iの化合物のいずれかの治療上有効な量を哺乳動物の被験体に投与することを含む、キナーゼシグナル伝達を制御する方法をさらに提供する。

20

【発明を実施するための形態】

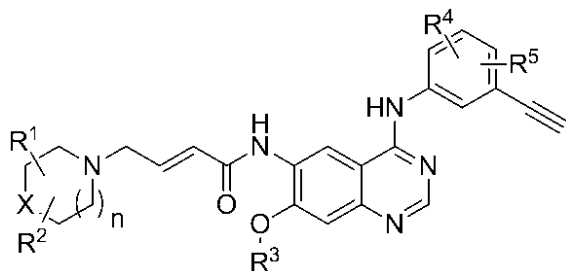
【0011】

〔発明の詳細な説明〕

本発明のいくつかの態様において、式Iの化合物：

【0012】

【化2】



30

I

またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物が提供され、式中、

R¹およびR²は、水素、C₁-C₃アルキルおよびFから独立して選択され；

R³は、以下から選択され；

1つまたは複数のハロゲンまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₆直鎖または分枝アルキル；

40

テトラヒドロフラン-3-イル；

-(CH₂)_m-モルホリンおよび-(CH₂)_m-ピペラジン-N(C₁-C₃アルキル)；

mは、2または3であり；

nは、0、1、2または3であり；

Xは、以下から選択され；

nが0および3を含めた0から3の整数である炭素；および

nが1および2を含めた1から2の整数であるOまたはN-R⁶；

R⁴およびR⁵は、水素、C₁-C₃アルキル、FおよびClから独立して選択される；

R⁶は、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシルまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意

50

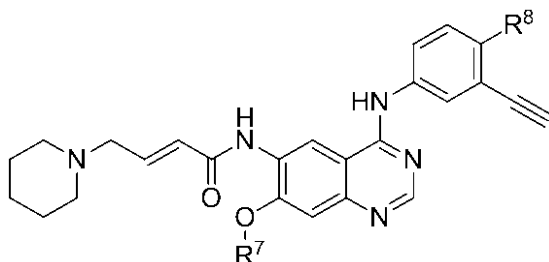
に置換されたC₁-C₃アルキルである。

【0013】

いくつかの好ましい態様において、本明細書において式IIの化合物：

【0014】

【化3】



10

II

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物が提供され、式中、

R⁷は、1つまたは複数のハロゲンまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₃直鎖または分枝アルキル、およびテトラヒドロフラン-3-イルから選択され；並びに

R⁸は、HまたはFである。

【0015】

20

ある態様において、R¹またはR²は、水素である。その他の態様において、R¹およびR²は、水素である。その他の態様において、R¹は、Fである。いくつかの態様において、R³は、メチルである。その他の態様において、R³は、エチルである。ある態様において、R³は、テトラヒドロフラン-3-イルである。その他の態様において、R⁴またはR⁵は、水素である。いくつかの態様において、R⁷は、メチルまたはエチルである。ある態様において、R⁸は、水素である。別の態様において、nは、1である。ある態様において、mは、2である。いくつかの態様において、Xは、炭素である。その他の態様において、式I~IIの化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。いくつかの態様において、式I~IIの化合物は、溶媒和物の形態である。その他の態様において、式I~IIの化合物は、代謝産物の形態である。その他の態様において、式I~IIの化合物は、プロドラッグの形態である。いくつかの態様において、式I~IIの化合物は、立体異性体である。その他の態様において、式I~IIの化合物は、互変異性体である。別の態様において、式I~IIの化合物における重水素濃縮は、少なくとも約1%である。

30

【0016】

ある態様において、限定されないが、以下からなる群から選択される化合物が提供される：

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(7-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

40

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニル-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-d₃-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；および

50

(E)-N-(7-d₅-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド;

並びに同様のもの、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは代謝産物。

【0017】

いくつかの態様において、本発明は、式I~IIの化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。ある態様において、組成物は、プロテインキナーゼによって制御される疾患の治療用である。ある態様において、組成物は、過剰増殖障害の治療用である。その他の態様において、医薬組成物は、経口、非経口または静脈内の投与に適している。

10

【0018】

いくつかの態様において、式I~IIの化合物(群)は、医薬組成物として化合物(群)を投与することによって被験体を治療するために使用される。この目的で、化合物(群)は、1つの態様において、担体、希釈剤またはアジュバントを含む1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて適した組成物を形成し、これは本明細書においてより詳細に記述される。

【0019】

いくつかの態様において、本発明は、式I~IIの化合物の治療上有効な量を哺乳動物の被験体に投与することを含む、キナーゼシグナル伝達を制御するための方法を提供する。

20

【0020】

その他の態様において、本明細書において、HERキナーゼ(全ての変異キナーゼを含む)を媒介した障害を治療または予防するための方法を提供し、前記方法は、式I~IIの化合物の治療上有効な量を哺乳動物の被験体に投与することを含む。

【0021】

さらに別の側面において、本明細書において、EGFRキナーゼを阻害するための方法が提供され、前記方法は、式I~IIの化合物の治療上有効な量を哺乳動物の被験体に投与することを含む。

【0022】

その他の態様において、本明細書において、新形成を治療するための方法であって、式Iの化合物の治療上有効な量を、その必要のある哺乳動物の被験体に投与することを含む方法を提供する。ある態様において、新形成は、乳癌、膵癌、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌および前立腺癌から選択される。ある態様において、新形成は、肺癌である。いくつかの態様において、本方法は、1つまたは複数の抗癌剤を投与することをさらに含む。

30

【0023】

その他の態様において、過剰増殖を治療または予防するための方法であって、式I~IIの化合物の治療上有効な量を哺乳動物の被験体に投与することを含む方法が提供される。

【0024】

以下の定義は、本明細書において記述した本発明を理解することを支援するであろう。

【0025】

用語「アルキル」は、置換されていなくても、または任意に1つもしくは複数の官能基で置換されていてもよい直鎖の、分枝の、環状の炭化水素基を含むことが意図される。C₁-C₃アルキルは、C₁、C₂およびC₃アルキル基を含むことが意図される。C₁-C₆アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルキル基を含むことが意図される。アルキルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、その他を含むが、限定されない。アルキルは、置換されていても、または置換されていなくてもよい。例示的な置換されたアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-フルオロエチル、2-メトキシエチル、その他を含むが、限定されない。

40

【0026】

50

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0027】

本発明はまた、同位体的に標識された本発明の化合物であって、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、通常天然において見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置換された化合物を含む。本発明の化合物に包含されるのに適した同位体の例は、重水素などの水素の同位体および ^{13}C などの炭素を含む。重水素(Dまたは ^2H)は、非放射性的、安定な水素の同位体であり、重水素の天然の存在量は0.015%である。重水素のレベルがこれらの天然の存在量レベル0.015%よりも多く濃縮されている場合、化合物は非天然であるとみなされるべきである。本発明の化合物において、特定の位置が重水素として設計されるとき、重水素の存在量は、0.015%である重水素の天然の存在量より実質的に多いものと理解される。天然に大量にある安定な水素の濃度は、本発明の化合物の安定な同位体的置換の程度と比較して小さく、かつ微々たるものである。

10

【0028】

用語「含む」は、限定がないことを意味し、示される構成要素を含むが、その他の要素を除外しない。

【0029】

用語「薬学的に許容される」は、式IまたはIIの化合物に関連して使用されるとき、被験体への投与にとって安全である化合物の形態をいうことが意図される。たとえば、式IまたはIIの化合物の遊離塩基、塩形態、溶媒和物、水和物、プロドラッグまたは誘導体形態は、合衆国の食品医薬品局(FDA)などの管轄官庁または規制当局によって、経口摂取または任意のその他の投与経路を介する哺乳動物の使用について承認されており、薬学的に許容される。

20

【0030】

本明細書に使用される用語「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」、「治療(treatment)」および「療法(therapy)」は、療法をいい、限定されないが、根治療法、予防的(prophylactic)療法および予防的(preventative)療法を含む。予防的治療は、一般に、個体において完全に障害の発症を予防すること、または障害の前臨床的に発覚する段階の発症を遅延させることのいずれかを構成する。

【0031】

「有効な量」という句は、各薬剤の単独での治療を通じて障害の重症度および発病頻度における改善の目標を達成し、その一方で、典型的に代替りの療法に関連する有害な副作用を回避するであろう、各薬剤の量を定量化することが意図される。有効な量は、1つの態様において、単一の投薬形態で、または複数回の投薬形態で投与される。

30

【0032】

所望の手順にしたがって式I~IIの化合物を合成する際に、いくつかの態様における工程は、本明細書に記述した手順を含む、または本明細書に記述した工程のほかの順序によって、化合物を調製するために適した順序で行われ、また1つの態様において、必要に応じてさらなる保護/脱保護工程が先行されるか、または続けられる。ある態様において、それらの手順は、不活性な溶媒、さらなる試薬、基剤など(たとえば、LDA、DIEA、ピリジン、 K_2CO_3 および同様のもの)、触媒および上記の塩形態を含む適切な反応条件をさらに使用する。いくつかの態様における中間体は、精製の有無にかかわらず、単離されるか、またはその場に維持される。精製方法は、当該技術分野において公知であり、たとえば、結晶化、クロマトグラフィー(液相および気相、並びに同様のもの)、抽出、蒸留、粉碎、逆相HPLCおよび同様のものを含む。温度、期間、圧力および雰囲気(不活性な気体、環境)などの反応条件は、当該技術分野において公知であり、反応に適切に調整してもよい。本明細書において記述した阻害剤化合物を合成する際に有用な合成化学変換および保護基方法論(保護および脱保護)は、当該技術分野において公知であり、たとえば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Joh

40

50

n Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd edition (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd edition, Wiley-VCH, (1997); and L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)に記述されたものなどを含む。

【0033】

いくつかの態様における本発明の化合物はまた、複数の互変異性型で表される。本発明は、本明細書において記述した化合物の全ての互変異性型を明確に含む。

10

【0034】

1つの態様における化合物はまた、シス-またはトランス-またはE-またはZ-二重結合異性体で存在する。このような化合物の全てのこのような異性体は、本発明に明確に含まれる。

【0035】

〔指標〕

本発明は、EGFRキナーゼを含むが限定されない1つまたは複数のシグナル伝達経路を調整することができる化合物を提供する。

20

【0036】

用語「調整する」は、経路（またはその構成要素）の機能的活性が、化合物の非存在下での正常な活性と比較して変化することを意味する。この効果は、増加すること、アゴナイズすること、増大すること、増強すること、容易にすること、刺激すること、低下すること、遮断すること、阻害すること、減少すること、減弱すること、アンタゴナイズすること、その他を含む、任意の質または程度の調整を含む。

【0037】

本発明の化合物はまた、限定されないが、以下のプロセスの1つまたは複数調整することができる：たとえば、細胞成長（たとえば、分化、細胞生存および/または増殖を含む）、腫瘍細胞成長（たとえば、分化、細胞生存および/または増殖を含む）、腫瘍後退、血管内皮細胞増殖（たとえば、分化、細胞生存および/または増殖を含む）、脈管形成（血管成長）、リンパ管形成（リンパ管成長）および/または血球新生（たとえば、T細胞およびB細胞の成熟、樹状細胞の成熟、その他）。

30

【0038】

任意の理論または作用機構によって拘束されることは望まないが、本発明の化合物はキナーゼ活性を調整する能力を有することが見出された。しかし、本発明の方法は、任意の特定の機構または化合物がこれらの治療効果を達成する方法に限定されない。「キナーゼ活性」という句は、アデノシン三リン酸（ATP）からの γ -ホスフェートをタンパク質基質におけるアミノ酸残基（たとえば、セリン、スレオニンまたはチロシン）へ移す触媒活性を意味する。化合物は、キナーゼ活性を調整することができ、たとえば、不活性の立体配置にあるキナーゼに結合してロックすることなどにより、その活性に影響を及ぼす酵素の構造における立体構造変化を生じることによって（たとえば、生物的に活性な三次元構造を破壊することによって）、キナーゼのATP-結合ポケットに対してATPと直接的に競合することによりそれを阻害する。

40

【0039】

〔製剤および使用方法〕

本発明の化合物または組成物で癌を治療するための、投与される化合物の量および用量処方計画は、被験体の年齢、体重、性別および医学的な条件、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与経路および頻度、並びに使用する特定の化合物を含む、多様な因子に依存する。したがって、用量処方計画は、広く変化してもよく、しかし標準的な方法を使用してルーチン的に決定することができる。約0.01~500mg/kg、好ましくは約0.01~約50mg/kg、よ

50

り好ましくは約0.01～約30mg/kg、さらにより好ましくは約0.1～約10mg/kgおよびさらにより好ましくは約0.25～約1mg/kg体重の1日量は、適切であろうし、並びに本明細書において開示した全ての使用方法について有用であるはずである。1日量は、1日につき1～4用量で投与することができる。

【0040】

本発明の化合物を単独で投与することが可能であろうが、記述した方法において、投与される化合物は、通常、医薬組成物において活性成分として存在するだろう。したがって、本発明の別の態様において、本発明の化合物を薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物が提供され、それは、本明細書に記述した希釈剤、賦形剤、アジュバントおよび同様のもの（ひとまとめにして、本明細書において「担体」材料と称する）、並びに所望の場合、その他の活性成分を含む。

10

【0041】

〔投与経路〕

適した投与経路は、限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膺、耳、経鼻および局所的な投与を含む。加えて、例のみの目的で、非経口送達は、筋肉内、皮下、静脈内、髄内への注射、並びに髄腔内、直接の脳室内、腹腔内、リンパ内および鼻腔内への注射を含む。

【0042】

本発明の化合物は、経口的に投与されてもよい。経口投与は嚥下を含んでもよく、その結果、化合物は胃腸管に入り、または化合物が口から直接に血流に入る頬側もしくは舌下投与が使用されてもよい。経口投与のために適した製剤は、錠剤、微粒子を含有するカプセル、液体もしくは粉末などの固体の製剤、ロゼンジ（液体が満たされたものを含む）、咀嚼、多成分ナノ粒子、ゲル、固体の溶液、リポソーム、フィルム（粘膜付着性を含む）、胚珠、スプレーおよび液体の製剤を含む。

20

【0043】

生物学的アッセイ：

上に述べたように、本発明において定義した化合物は、生物学的活性を有する。これらの特性は、たとえば以下に記載した手順の1つまたは複数を使用して評価してもよい：

(a) 試験化合物のEGFRキナーゼ活性を阻害する能力を決定するインビトロアッセイ。

【0044】

1. 材料：EGFR（BPS#40187、Lot#80925、25ng/Reaction）；ポリ（Glu、Tyr）ナトリウム塩、（4:1、Glu：Tyr）（Sigma#P7244）Kinase-Glo Plus Luminescence；キナーゼアッセイキット（Promega#V3772）；基質、0.2mg/mlポリ（Glu、Tyr）；ATP、10mM；化合物の試験範囲、0.1nM - 3mM。

30

【0045】

2. アッセイは、Kinase-Glo Plus発光キナーゼアッセイキット（Promega）を使用して行った。それは、キナーゼ反応の後、溶液に残ったATPの量を定量化することによって、キナーゼ活性を測定する。アッセイによる発光のシグナルは、存在するATPの量と相関し、およびキナーゼ活性の量と逆に相関する。化合物を10%DMSOに希釈し、5 μ lの希釈液を50 μ lの反応に添加し、その結果DMSOの終濃度は、反応の全てにおいて1%である。全ての酵素反応は、25分間30℃にて行った。50 μ lの反応混合物は、40mM Tris、pH 7.4、10mM MgCl₂、0.1mg/ml BSA、1mM DTT、0.2mg/mlのPoly（Glu、Tyr）基質、10 μ M ATPおよびEGFRを含有する（表2.3.1）。酵素反応の後、Kinase-Glo Plus Luminescenceキナーゼアッセイ溶液（Promega）の50 μ lを各反応に添加し、室温にて5分間プレートインキュベートした。発光シグナルは、BioTek Synergy 2マイクロプレートリーダーを使用して測定した。

40

【0046】

3. EGFR活性アッセイは、各濃度にて繰り返して行った。発光データは、コンピュータソフトウェア、Graphpad Prismを使用して解析した。EGFR（Lu_i）の非存在下での発光強度およびEGFR（Lu_c）の存在下での発光強度の間の相違は、100%の活性（Lu_i-Lu_c）として定義した。化合物の存在下での発光シグナル（Lu）を使用して、%活性は、以下のように算

50

出した：%活性 = $\{ (Lu_t - Lu) / (Lu_t - Lu_c) \} \times 100\%$ 、ここで、 Lu = 化合物の存在下での発光強度（ゼロより低い全てのパーセント活性は、表においてゼロと示した）。次いで、一連の化合物濃度に対する%活性の値は、下記式 $Y = B + (T - B) / 1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) \times \text{Hill Slope})}$ 、ここで、 Y = パーセント活性、 B = 最小パーセント活性、 T = 最大パーセント活性、 X = 化合物の対数およびHill Slope = 勾配因子またはヒル係数、で生成されるS字形の用量反応曲線の非線形回帰分析法を使用してプロットした。IC50値は、半分の最大パーセント活性を生じさせる濃度によって決定した。

【0047】

(b) 試験化合物のEGFR (T790M/L858R) キナーゼ活性を阻害する能力を決定するインビトロアッセイ。

10

【0048】

アッセイは、以下の酵素EGFR (T790M/L858R) (BPS#40350、Lot#101214) を使用したことを除いて、上記(a) 試験化合物のEGFRキナーゼ活性を阻害する能力を決定するインビトロアッセイのために記述されたものと類似の条件下で行った。

【0049】

以下の表Aは、本発明の化合物の代表例、並びにEGFRおよびEGFR (T790M/L858R) アッセイにおけるこれらの活性を収載する。

【0050】

【表1】

20

表A

| 化合物 | EGFR IC ₅₀ | EGFR (T790M/L858R) IC ₅₀ |
|-----|--------------------------|----------------------------------------|
| 11 | 1.7nM | 22nM |
| 12 | <10nM | <100nM |

【0051】

代表的な番号の化合物を細胞増殖アッセイ法を使用してNCI-H-1975またはA431などの異なる癌細胞株に対してアッセイした：

30

細胞増殖アッセイ法：

- 100 μ l 培地中に1ウェルあたり 5×10^3 細胞を96ウェルプレートに播種した、この時点で、培地は5%FBSを含有する。
- 24時間後に、100 μ l の新鮮な培地を種々の濃度の化合物とともに各ウェルに添加し、一方培地はこの時点でFBSを含まなかった。
- 細胞を72時間化合物で処理した後、20 μ l MTT (5mg/ml) を各ウェルに添加し、次いでアッセイプレートをさらに4時間37℃にてインキュベートした。
- アッセイプレートを10分間800gにて遠心分離した。培地を吸引し、150 μ l DMSOを各ウェルに添加した。プレートを10分間穏やかに振盪した。
- 570nmでの吸光度をプレートリーダーで測定した。
- $IR\% = (WC - WT) / WC \times 100\%$ 。

40

【0052】

以下の表Bは、本発明の化合物の代表例および細胞アッセイにおけるこれらの活性を収載する。

【0053】

【表 2】

表 B

| 化合物 | SK-Br-3 細胞株 IC50 | A431 細胞株 IC50 |
|----------------------|---------------------|------------------|
| 11 | 85.23nM | 2.95 μ M |
| 12 | 115.6nM | 4.90 μ M |
| ダコミチニブ (Dacomitinib) | 224.6nM | 19.48 μ M |

【0054】

10

代表的な番号の化合物を、変異原性の可能性を評価するためのエームズ試験 (Ames Assay) で試験した。

【0055】

エームズ試験：

培地/プレートおよび試薬の調製：0.5mmol/L-ヒスチジン-0.5 mmol/Lピオチン溶液；20% グルコース溶液；栄養ブロス；KCl 塩溶液 (1.65M KCl + 0.4M MgCl₂)；0.2Mリン酸緩衝液 (pH 7.4)；S9混合物のためのコファクター (NADP；グルコース6-ホスフェート)；上部寒天培地；最少寒天培地 (Vogel-Bonner培地E)；底部寒天培地。

【0056】

富栄養培養の調製：栄養ブロス5 mLを取り、低温保存した菌株培養液TA1535およびTA1537が入った無菌のチューブに、それを添加した。栄養ブロスに接種後、培養液を10時間、100回/分の振動とともに37℃にて保持した。菌株培養液は、数ミリリットルにつき約1~2 × 10⁹の生存可能な細胞を有するはずである。

20

【0057】

10mlのS9混合物の調製：グルコース6-ホスフェート42.3mg、NADH 14.2mg、6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (3ユニット/ μ l) 10 μ lに加えリボフラビン (9.6mgを700 μ Lの水に溶解した) によるコファクター混合物9 mL、次いで、1mlの誘導したラットS9とともに混合した。

【0058】

プレート取り込み方法：実験において、45℃ウォーターバスに保持した試験管に0.5mmol/Lヒスチジン-0.5 mmol/Lピオチンを含む上層寒天培地の2mlを置く。1.5mlの無菌のエッペンドルフチューブに、富栄養ブロス中の菌株0.1ml、試験化合物溶液0.1mlおよびS9混合物0.5mlを添加し、徹底的に混合し、かつ30分間37℃にて150rpm/分のシェーカー速度によってインキュベートした。エッペンドルフチューブの液体混合物を上層寒天培地に添加した。混合した後に、それを速やかに底層寒天プレートに有するプレートに注ぎ、一様な分布を可能にするためにプレートを回した。最初に、凝固のために水平に置き、そして次いで反転させて48時間37℃にて置いた。ディッシュ当たりの復帰変異体のコロニーの数を計数して記録する。

30

【0059】

実験対照：試験化合物のための用量 (3.3、8.3、33.3および66.6 μ M) のセットに加えて、これらが対照である：ブランク対照、無菌の対照、溶媒対照、正の突然変異原対照 (10 μ g/ディッシュの2-アミノアントラセン)。

40

【0060】

以下の表Cは、本発明の化合物の代表例およびエームズ試験におけるこれらの活性を収載する。

【0061】

【表 3】

表 C

| 化合物 | 濃度 μ M | TA1535 コロニー数 | TA1537 コロニー数 |
|----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| 対照 偶発突然変異 | | 19 | 7 |
| 10 μ g/ディッシュの 2-アミノアントラセ ン | 17.27 | 205 | 260 |
| 11 | 66.6 | 12 | 22 |
| | 33.3 | 18 | 23 |
| | 8.33 | 13 | 12 |
| | 3.33 | 10 | 14 |
| 12 | 66.6 | 9 | 66 |
| | 33.3 | 17 | 47 |
| | 8.33 | 9 | 22 |
| | 3.33 | 17 | 8 |

【0062】

エームズ試験において、化合物11はネガティブであり、そして化合物12はポジティブだった。

【0063】

インビボ異種移植アッセイ：

インビボ実験のための代表的なプロトコルを行い、ヌードマウスにおける皮下NCI-H-1975細胞株の異種移植モデルを確立し、および化合物のインビボでの治療有効性を評価する：動物：雄型Balb/cヌードマウス（6～8週齢）は、SLAC Laboratory Animal、Shanghai、Chinaから得た。動物は、無菌フィルタトップケージにおいてSPF条件下で維持し、そしてHEPAフィルターを通して換気したラックに収容した。動物は、自由に無菌の齧歯類用固形飼料および水を与えられた。細胞株：NCI-H-1975細胞株、胸腺欠損マウスにおける皮下異種移植モデル：胸腺欠損マウスへの移植のための細胞を5分間1200回転数/分での遠心によって収集してペレットにした。細胞を一度洗浄して、200 μ l 中に 5×10^6 にて無菌のPBS緩衝液に再懸濁した。次いで細胞を各マウスの右の肩甲部へ皮下移植して、化合物の投与の前に200～300mm³まで成長させた。用量製剤の調製：各化合物は、0.5%CMC-Naに懸濁させた。ランダム化：腫瘍容積が200～300 mm³に近づくとき、マウスは腫瘍容積に従って5つの群にランダム化させる。その日をD1として示し、治療をこの日に開始させる。投与：用量は、数日間、1日1回経口胃管栄養針で投与させる。腫瘍が200～300mm³の容積であったときに、経口胃管栄養によって0.5%CMC-Na中の投与される化合物の治療を開始した。観察：接種後、動物を罹患率および死亡率について毎日確認する。ルーチンモニタリングの際、動物を、運動性などの正常な挙動に対する腫瘍成長および治療の任意の効果、体重増大/減少（体重は週2回または一日おきに測定する）、目/毛の艶消しおよび任意のその他の異常な効果について確認する。死および観察された臨床的徴候を各サブセットの内の動物の数に基づいて記録する。腫瘍サイズ測定：腫瘍容積を電子ノギスでの測定によって3日毎に決定し、腫瘍容積をその長さ×幅²×0.5の産物として算出した。効果研究：腫瘍容積は、示した日に平均腫瘍容積±SDとして表した。割合（%）阻害値は、溶媒処理マウスと比較して薬物処理マウスで測定して以下のように算出する：腫瘍増殖阻害（TGI、%）= 100-[MTV治療/MTV対照]×100。治療群と対照群との間の有意な相違（p<0.05）は、t検定を使用して決定した。研究の終了点にて、血液採取の後、マウスは頸部脱臼による安楽死を実行し、最初に腫瘍組織を収集し、次いで腹腔を切開し、肝臓および脾臓を切除して、胆嚢をそれぞれ取り除いた後に重さを測った。治療群と対照群との間の臓器重量および臓器/体重重量比を比較した。比率は、以下のように算出した：比率=臓器重量/（体重-腫瘍重量）。臓器重量および臓器/体重重量比はまた、平均±SDとして表し、治療群と対

照群との間の有意な相違 ($p < 0.05$) は、t検定を使用して決定した。

【0064】

以下の表Dは、本発明の化合物の代表例および上述したヌードマウスにおける皮下NCI-H-1975細胞株異種移植モデルにおけるこれらの活性を収載する。化合物11およびダコミチニブ (Dacomitinib) を数日間、1日1回経口胃管栄養によって15mg/kgにて投与した。腫瘍増殖阻害 (TGI、%) を算出した。化合物11は、ダコミチニブと比較して有意なより優れた腫瘍増殖阻害を示した。

【0065】

【表4】

表D 腫瘍増殖阻害 (TGI、%)

| 日数 \ 化合物 | 11 | ダコミチニブ |
|----------|--------|--------|
| 3 | 30.11% | 19.86% |
| 7 | 83.25% | 75.36% |

10

【0066】

〔化合物の合成〕

式I~IIの化合物は、当業者にとって、以下のスキームにおいて記述した手順に従って合成することができ、ここで置換基は、さらに言及する場合を除き、上で式I~IIについて定義したとおりである。下に記述した合成方法は、単に例示であり、本発明の化合物はまた、当業者によって認識されるように、代替経路によって合成されてもよい。

20

【0067】

化合物7の合成は、スキーム1に記載したとおりの反応によって行うことができる。式I~IIの化合物の調製に至ることができるいくつかの合成方法が、文献 (米国第2005025076号、米国第07019012号または米国20100240649号) において報告されていた。

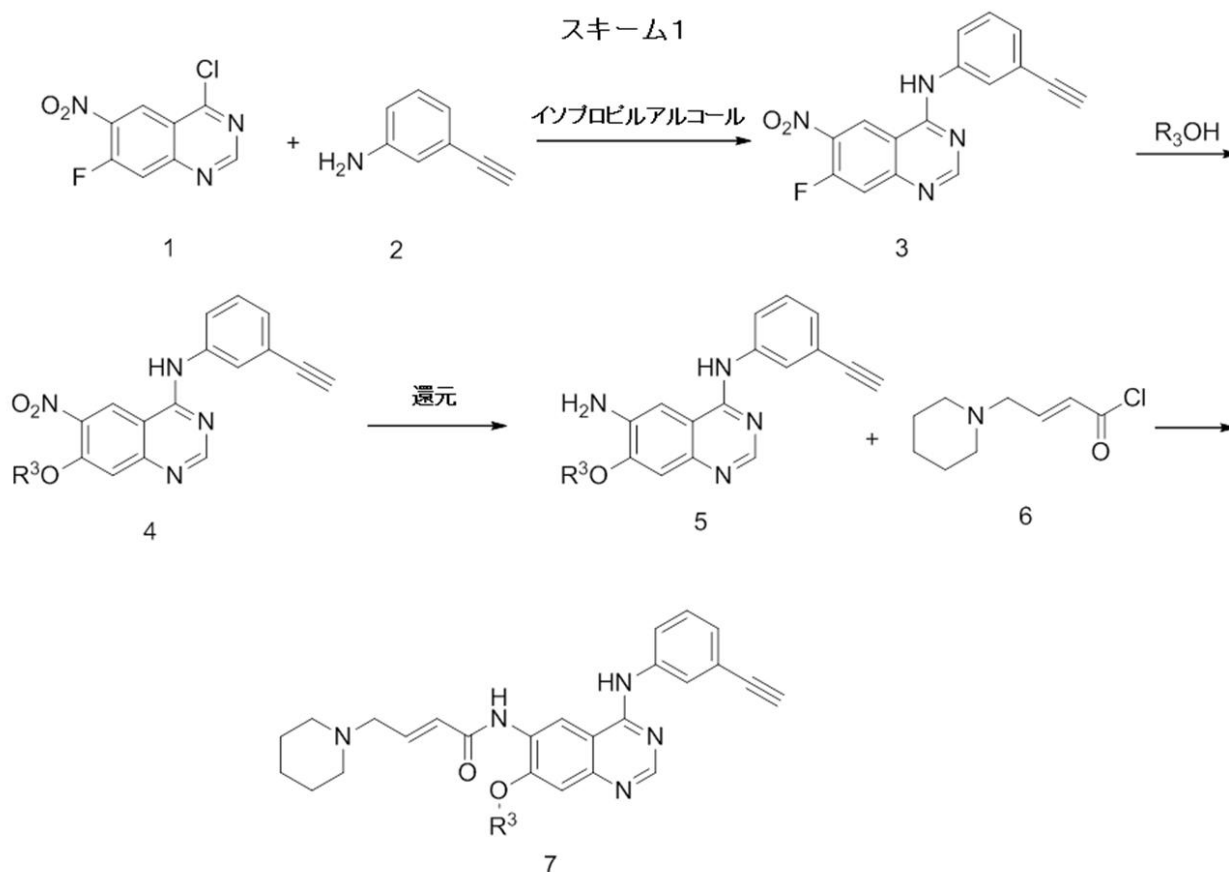
【0068】

市販により入手可能な出発材料1および2の、イソプロピルアルコールなどのアルコール中での反応により、化合物3の合成に至ることができる。 R^3OH の溶液中での熱による3におけるフルオライドの塩 R^3ONa との置換により、化合物4 (R^3 は本発明において以前に定義されている) を与えるだろう。ニトロ基は、鉄、亜鉛または $SnCl_2$ などの金属でアミノ基に選択的に還元され、化合物5を生成することができる。(Tetrahedron, 64(44), 10195-10200, 2008; Tetrahedron Letters, 42(46), 8141-8142; 2001; Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 1313274, 19 Sep 2001)。化合物6の合成は文献において報告されており、DMACなどの溶媒中での化合物5および6の反応により、所望の生成物7をもたらすだろう。

30

【0069】

【化 4】



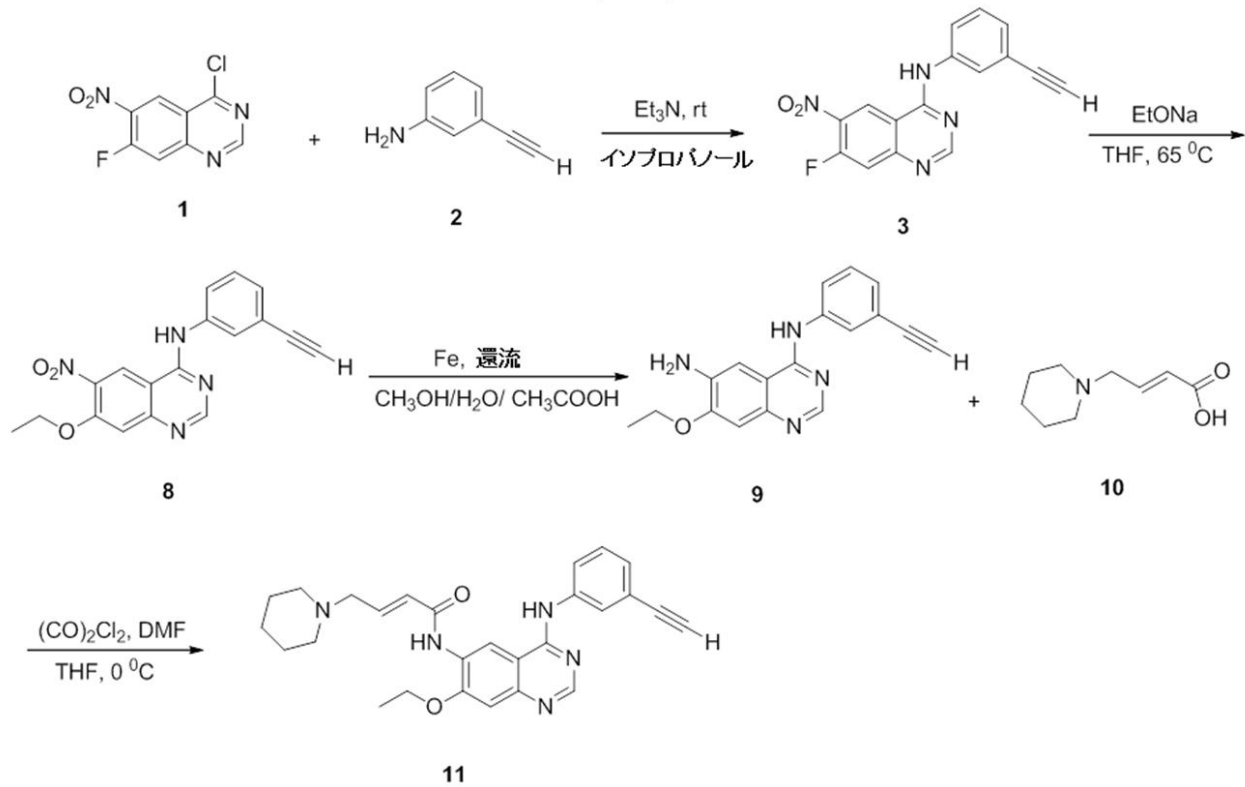
【0070】

化合物11の合成は、スキーム2において記述してある。化合物1をジクロロメタンに溶解して、化合物2のイソプロパノール溶液を添加した。生じた混合物を15分間室温にて攪拌し、このとき生成物の沈殿物が形成した。15分後に、ヘキサンを添加して確実に沈澱を完了させて、固体を濾過によって収集し、MeOH水溶液に溶解した。Et₃Nでの中和および水でのさらなる希釈により、化合物3を与えた。NaHをエタノールに一回分添加し、反応を1時間室温にて攪拌し、次いで化合物3を添加した。反応混合物を最初に一晚65℃に加熱し、次いで室温に冷却し、続いて水で急冷した。溶媒を真空下で除去し、次いで固体を濾過して化合物8をもたらした。エタノール、水および氷酢酸における化合物8の溶液を加熱還流して、パッチにて鉄を添加した。反応をさらに4時間還流し、室温に冷却した。ワークアップし、化合物9を与えるためにCH₂Cl₂およびメタノールを使用してクロマトグラフィー。化合物10のジクロロメタン溶液に、塩化オキサリルおよび数滴のDMFを添加する。反応を1~2時間室温にて攪拌して、全ての溶媒を除去する。生じる残留物をTHFに溶解して、0℃まで冷却した。化合物9およびトリエチルアミンの混合物を添加した。反応を1~2時間0℃にて攪拌し、水を添加して、全ての溶媒を真空下で除去する。生成物をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮する。クロマトグラフィーによる精製により、化合物11をもたらした。

【0071】

【化 5】

スキーム2



【 0 0 7 2 】

〔実施態様の記述〕

これらの詳細な説明は、例示する目的でのみ示され、および本発明の範囲上の限定として意図されない。

30

【 0 0 7 3 】

(プロトンNMRスペクトル)

特に明記しない限り、全ての¹H NMRスペクトルは、VarianシリーズのMercury 300、400および500 MHz機器またはBrukerシリーズの300、400および500MHzの機器で実行した。このように特徴づけた場合、全ての観察されたプロトンは、示した適切な溶媒中のテトラメチルシラン(TMS)またはその他の内部基準からのパーツ・パー・ミリオン(ppm)低磁場として記録してある。

【 0 0 7 4 】

(略語)

DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味する。

40

【 0 0 7 5 】

DCMは、ジクロロメタンを意味する。

【 0 0 7 6 】

DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

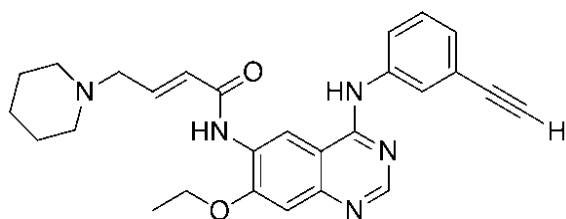
【 0 0 7 7 】

EAは、エチルアミンを意味する。

【 0 0 7 8 】

(実施例1: (E)-N-(7-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物11)の合成。)

【化 6】



【 0 0 7 9 】

工程1：4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン（化合物1）の合成。

【 0 0 8 0 】

7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オル（15g、0.072mol）を150mlの SOCl_2 に添加し、10滴のDMFを添加した。溶液を4時間加熱還流し、これが透明な溶液になり、次いで減圧下で SOCl_2 を除去して、黄色の粉末として4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン15.4gを得た（94.4%収量）。

【 0 0 8 1 】

工程2：N-（3-エチニルフェニル）-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン（化合物3）の合成。

【 0 0 8 2 】

4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン（12g、0.052mol）を、120mlのDCMに溶解した。200mlイソプロパノール中の3-エチニルアニリン（7g、0.057mol）の溶液を、氷浴中で滴状に添加した。溶液を氷浴中で1時間攪拌し、次いでTEA（7g、0.069mol）を添加し、室温にてさらに0.5時間攪拌させた。黄色の沈殿物が形成されて、固体を20mlイソプロパノールで2回濾過して洗浄し、乾燥させて黄色の固体としてN-（3-エチニルフェニル）-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン8.2gを得た（50.3%収量）。

【 0 0 8 3 】

工程3：7-エトキシ-N-（3-エチニルフェニル）-6-ニトロキナゾリン-4-アミン（化合物8）の合成。

【 0 0 8 4 】

Na（1.4g、0.060mol）を80mlの無水エタノールに慎重に溶解して透明な溶液を形成し、次いでN-（3-エチニルフェニル）-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン（8g、0.025mol）を添加して、80℃にて4時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して過剰なエタノールを除去して、50mlの H_2O を添加した。生じた固体の沈殿物を濾過して真空下で乾燥させ、黄色の固体8.1gとして7-エトキシ-N-（3-エチニルフェニル）-6-ニトロキナゾリン-4-アミンを得た（93.4%収量）。

【 0 0 8 5 】

工程4：7-エトキシ- N^4 -（3-エチニルフェニル）キナゾリン-4,6-ジアミン（化合物9）の合成。

【 0 0 8 6 】

7-エトキシ-N-（3-エチニルフェニル）-6-ニトロキナゾリン-4-アミン（8g、0.024mol）を、80mlのエタノール、80mlの H_2O および10mlの酢酸の混合物に溶解した。反応を70℃まで加熱し、次いで鉄（5.4g、0.096mol）を添加した。反応混合物を4時間加熱還流した。生じた透明な反応溶液を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物のpHを、4N水性NaOHで9に調整して、有機層において生成物を全く検出できないことをTLCが示すまで200mlのEA/MeOH(50/1)で洗浄した。混合した有機層を濃縮し、灰色の固体を沈殿させて濾過し、灰色の固体5.4gとして7-エトキシ- N^4 -（3-エチニルフェニル）キナゾリン-4,6-ジアミンをもたらした（74.2%収量）。

【 0 0 8 7 】

工程5：(E)-N-（7-エトキシ-4-（（3-エチニルフェニル）アミノ）キナゾリン-6-イル）-4-（ピペリジン-1-イル）ブタ-2-エンアミド（化合物11）の合成。

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

(E)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン酸(550mg、3.4mmol)および10滴のDMFを20mlのDCMに添加し、次いで塩化オキサリル(0.45ml、4.9mmol)を0℃にて滴状に添加した。溶液を室温にて1時間攪拌し、次いで黄色の固体に濃縮した。この中間体を50mlのTHFに添加し、次いで氷浴において200mlのTHF中の7-エトキシ-N⁴-(3-エチニルフェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(1g、3.28mmol)およびDIPEA(1g、7.7mmol)の溶液の中に滴状に添加した。反応を4時間40℃にて攪拌した。生じた反応溶液を濃縮して過剰の溶媒を除去し、残留物を20mlのDCMと20mlの飽和した水性NaHCO₃との間で分離させた。有機層を濃縮してシリカゲルカラム(DCM/MeOH=10/1)に適用し、白い固体102mgとして(E)-N-(7-エトキシ-4-(3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミドを得た(6.8%収量)。

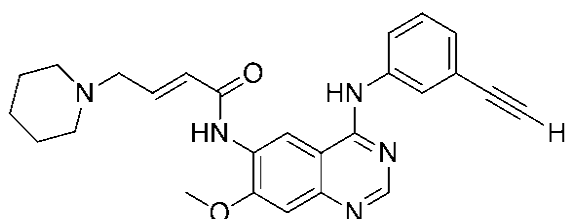
10

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.41-1.53(m, 9H)、2.36(m, 4H)、3.10-3.12(m, 2H)、4.17(s, 1H)、4.26-4.33(m, 2H)、6.55(d, J=15.3Hz, 1H)、6.76-6.83(m, 1H)、7.19(d, J=7.5Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、7.35-7.40(m, 1H)、7.88(d, J=8.2Hz, 1H)、8.00(s, 1H)、8.52(s, 1H)、8.92(s, 1H)、9.49(s, 1H)、9.71(s, 1H)。MS m/z 456 [M+1]。

【0089】

(実施例2: (E)-N-(4-(3-エチニルフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物12)の合成。)

【化7】



20

【0090】

化合物12は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製した。

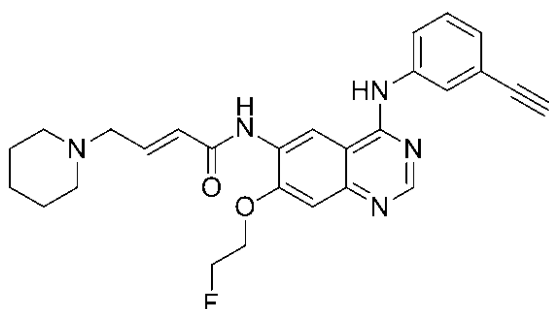
¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.40-1.41(m, 2H)、1.52-1.53(m, 4H)、2.36(m, 4H)、3.10-3.12(m, 2H)、4.01(s, 3H)、4.17(s, 1H)、6.56(d, J=15.4Hz, 1H)、6.75-6.84(m, 1H)、7.19(d, J=7.6Hz, 1H)、7.28(s, 1H)、7.35-7.41(m, 1H)、7.88(d, J=8.8Hz, 1H)、8.00(s, 1H)、8.53s, 1H)、8.93(s, 1H)、9.66(s, 1H)、9.72(s, 1H)。MS m/z 442 [M+1]。

30

【0091】

(実施例3: (E)-N-(4-(3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物13)の合成。)

【化8】



40

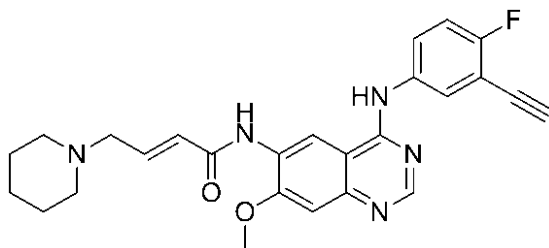
【0092】

化合物13は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製することができる。

【0093】

50

(実施例4：(E)-N-(4-((3-エチニル-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物14)の合成。)
【化9】



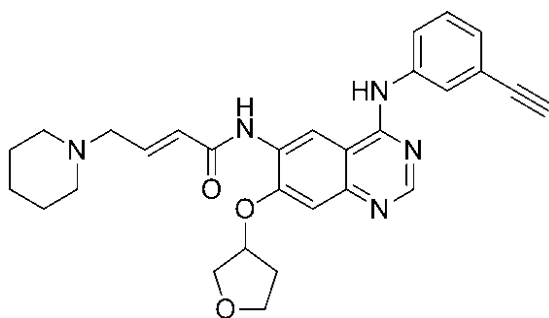
10

【0094】

化合物14は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製することができる。

【0095】

(実施例5：(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物15)の合成。)
【化10】



20

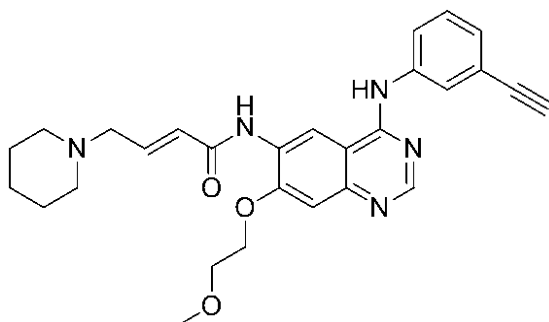
【0096】

化合物15は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製することができる。

30

【0097】

(実施例6：(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物16)の合成。)
【化11】



40

【0098】

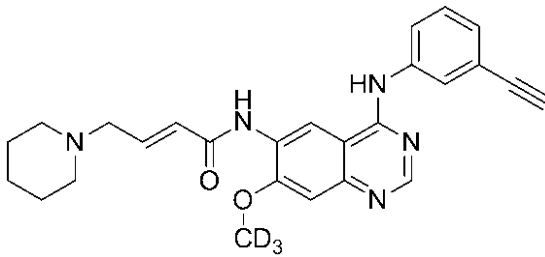
化合物16は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製することができる。

【0099】

(実施例7：(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-d₃-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物17)の合成。)

50

【化 1 2】



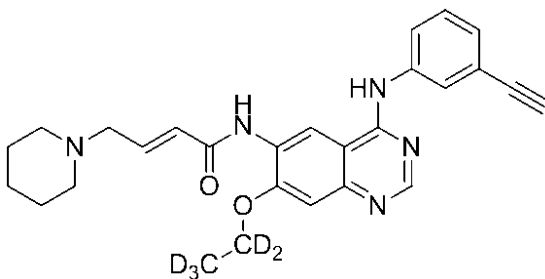
【 0 1 0 0】

化合物17は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として調製することができる。 10

【 0 1 0 1】

(実施例8：(E)-N-(7-d₅-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド(化合物18)の合成。)

【化 1 3】



20

【 0 1 0 2】

化合物18は、化合物11の合成のために記述されたものと類似の手順を使用して、オフホワイトの固体として、調製することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月9日(2014.5.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

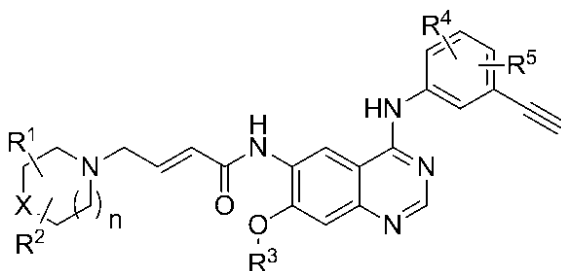
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物：

【化 1】



I

式中、

R¹およびR²は、水素、C₁-C₃アルキルおよびFから独立して選択され；

R³は、以下から選択され；

1つまたは複数のハロゲンまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₆直鎖または分枝アルキル；

テトラヒドロフラン-3-イル；

-(CH₂)_m-モルホリンおよび-(CH₂)_m-ピペラジン-N(C₁-C₃アルキル)；

mは、2または3であり；

nは、0、1、2または3であり；

Xは、以下から選択され；

nが0および3を含めた0から3の整数である炭素；および

nが1および2を含めた1から2の整数であるOまたはN-R⁶；

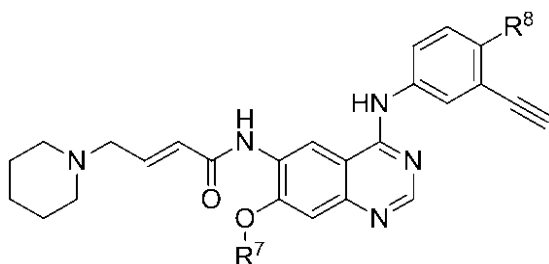
R⁴およびR⁵は、水素、C₁-C₃アルキル、FおよびClから独立して選択され；

R⁶は、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシルまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₃アルキルである。

【請求項2】

式IIに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグもしくは立体異性体もしくは互変異性体もしくは代謝産物；

【化2】



II

式中、

R⁷は、1つまたは複数のハロゲンまたはC₁-C₃アルコキシ基によって任意に置換されたC₁-C₃直鎖または分枝アルキル、およびテトラヒドロフラン-3-イルから選択され；並びに

R⁸は、HまたはFである。

【請求項3】

以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(7-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニル-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；

(E)-N-(4-((3-エチニルフェニル)アミノ)-7-d₃-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド；および

(E)-N-(7-d₅-エトキシ-4-((3-エチニルフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項5】

医薬としての使用のための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

キナーゼシグナル伝達を制御するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【 国际調查報告 】

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/CN2012/001371 | | |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | | | |
| See extra sheet | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | | | |
| IPC: C07D403/-;C07D405/-;C07D413/-;A61K31/-;A61P | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | | | |
| CNABS,DWPI,SIPOABS,CNXTXT,USTXT,WOTXT,EPTXT,CNKI,CA, STN(REGISTRY, CAPLUS) quinazolin+,kinase?,inhibitor,ethynyl+,piperidin+,cancer,ethynylphenyl structure search in stn | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | |
| X | WO2004074263A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, et al) | 1(part), 4-10(part) | | |
| Y | 02 Sep. 2004 (02.09.2004) page 1, line 5 to page 7, line 7; page 16, line 31 to page 23, line 1; claims 1-9; Formula (I) | 2(part), 3 | | |
| Y | WO03089439A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al) | 2(part), 3 | | |
| Y | 30 Oct. 2003 (30.10.2003) page 1, line 5 to page 11, line 11; pages 25-33; Formula (I) | | | |
| Y | WO2004069791A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, et al) 19 Aug. 2004 (19.08.2004) paragraphs [0002], [0004]-[0014]; Formula (I) | 2(part), 3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table> | | | <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | | |
| Date of the actual completion of the international search 24 Dec.2012 (24.12.2012) | | Date of mailing of the international search report 24 Jan. 2013 (24.01.2013) | | |
| Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451 | | Authorized officer HAN, Tao Telephone No. (86-10)82246662 | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/001371

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A | WO2005107758A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, et al) 17 Nov. 2005 (17.11.2005) the whole document | 1-2(part), 3, 4-10(part) |
| A | WO2009090661A1 (NATCO PHARMA LIMITED, et al) 23 Jul. 2009 (23.07.2009) the whole document | 1-2(part), 3, 4-10(part) |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/001371

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6-10 are directed to methods for treating the alleged diseases of human/animal as set out in Rule 39.1 (iv). The search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. ☒ Claims Nos.: 1-2(part), 4-10(part)

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

It is unclear which technical features are necessary to perform the functional terms "prodrug" and "metabolite" and thus which specific technical solutions fall within the scope of the said claims. The search did not include the technical solutions that are related to prodrugs and metabolites of the compounds of Formula (I).

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/001371

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| WO2004074263A1 | 02.09.2004 | DE10307165A1 | 02.09.2004 |
| | | US2005107358A1 | 19.05.2005 |
| | | EP1597240A1 | 23.11.2005 |
| | | AU2004213129A1 | 02.09.2004 |
| | | BRPI0407709A | 14.02.2006 |
| | | MXPA05008780A | 01.10.2005 |
| | | JP2006515005A | 18.05.2006 |
| | | CN1751033A | 22.03.2006 |
| | | KR20050103230A | 27.10.2005 |
| | | ZA200506121A | 29.11.2006 |
| | | US7223749B2 | 29.05.2007 |
| | | INDELNP200503618E | 01.06.2007 |
| | | US2007185081A1 | 09.08.2007 |
| | | EP1597240B1 | 10.09.2008 |
| | | DE502004008024G | 23.10.2008 |
| | | NZ542402A | 26.09.2008 |
| | | ES2314374T3 | 16.03.2009 |
| | | TW200505912A | 16.02.2005 |
| | | JP4468305B2 | 26.05.2010 |
| WO03089439A1 | 30.10.2003 | DE10217689A1 | 13.11.2003 |
| | | US2004044014A1 | 04.03.2004 |
| | | AU2003226806A1 | 03.11.2003 |
| | | EP1499619A1 | 26.01.2005 |
| | | US2005159436A1 | 21.07.2005 |
| | | JP2005526837A | 08.09.2005 |
| | | TW200408643A | 01.06.2004 |
| | | US2008103161A1 | 01.05.2008 |
| | | JP4527406B2 | 18.08.2010 |
| | | US7863281B2 | 04.01.2011 |
| | | CA2484395C | 22.11.2011 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/001371

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| WO2004069791A2 | 19.08.2004 | US2004158065A1 | 12.08.2004 |
| | | AU2004209452A1 | 19.08.2004 |
| | | EP1618095A2 | 25.01.2006 |
| | | BRPI0407249A | 31.01.2006 |
| | | MXPA05007831A | 01.10.2005 |
| | | TW200420544A | 16.10.2004 |
| | | NL1029762C2 | 06.03.2006 |
| | | NL1029763C2 | 06.03.2006 |
| | | KR20050095916A | 04.10.2005 |
| | | CN1745073A | 08.03.2006 |
| | | JP2006517959A | 03.08.2006 |
| | | INDELNP200503043E | 25.05.2007 |
| | | WO2004069791A3 | 16.12.2004 |
| | | US2005250761A1 | 10.11.2005 |
| WO2005107758A1 | 17.11.2005 | NL1028967C2 | 27.06.2006 |
| | | EP1746999A1 | 31.01.2007 |
| | | NO20065626A | 23.01.2007 |
| | | AU2005239878A1 | 17.11.2005 |
| | | MXPA06012756A | 01.01.2007 |
| | | KR20070008683A | 17.01.2007 |
| | | CN1972688A | 30.05.2007 |
| | | BRPI0510604A | 30.10.2007 |
| | | INDELNP200606238E | 31.08.2007 |
| | | JP2007536368A | 13.12.2007 |
| | | ZA200609012A | 25.06.2008 |
| | | JP4205757B2 | 07.01.2009 |
| | | JP2009007363A | 15.01.2009 |
| | | KR20080095915A | 29.10.2008 |
| | | KR100885835B1 | 26.02.2009 |
| | | TW200540163A | 16.12.2005 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/001371

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| WO2009090661A1 | 23.07.2009 | AU2005239878B2 | 03.09.2009 |
| | | AU2005239878B9 | 07.01.2010 |
| | | US7772243B2 | 10.08.2010 |
| | | IN244837B | 24.12.2010 |
| | | NZ550796A | 30.07.2010 |
| | | EP1746999B1 | 16.11.2011 |
| | | MY143566A | 31.05.2011 |
| | | MX291676B | 03.11.2011 |
| | | CA2565812C | 13.03.2012 |
| | | TW334865B1 | 21.12.2010 |
| | | ES2374553T3 | 17.02.2012 |
| | | WO2009090661A9 | 17.06.2010 |
| | | AU2008347940A1 | 23.07.2009 |
| | | EP2229369A1 | 22.09.2010 |
| | | KR20100121468A | 17.11.2010 |
| | | CN101918374A | 15.12.2010 |
| | | MXPA10007852A | 30.11.2010 |
| | | CA2711737A1 | 23.07.2009 |
| | | US2011039844A1 | 17.02.2011 |
| | | VN24769A | 27.12.2010 |
| | | JP2011509995A | 31.03.2011 |
| | | PH12010501619A | 23.07.2009 |
| | | US8143250B2 | 27.03.2012 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/001371

Continuation of : **CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D403/12 (2006.01) i

C07D405/14 (2006.01) i

C07D413/12 (2006.01) i

C07D413/14 (2006.01) i

A61K31/517 (2006.01) i

A61K31/5377 (2006.01) i

A61K31/55 (2006.01) i

A61K31/551 (2006.01) i

A61K31/553 (2006.01) i

A61P43/00 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100150142

弁理士 相原 礼路

(74)代理人 100174849

弁理士 森脇 理生

(72)発明者 チャン, ダイイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91362, サウザンド オークス, ブレイジング スター ドライブ, 3030

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC73 DD31 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 GA02 GA07 GA12 MA01 MA04 MA52

NA14 NA15 ZB26 ZC20